

# Dyp hjernestimulering ved essensiell tremor

*og forskjellen ved stimulering i  
ventrointermediære og subthalamiske nukleus*

Martin Lerstang Mikkelsen  
Veileder professor i nevrologi Espen Dietrichs



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juni 2012



© Martin Lerstang Mikkelsen

2012

Dyp hjernestimulering ved essensiell tremor – forskjeller på stimulering i ventrointermediære og subthalamiske nukleus

Martin Lerstang Mikkelsen

Veileder: Espen Dietrichs

<http://www.duo.uio.no/>

# Summary

Essential tremor (ET) is the most common form of tremor disorder. It is characterized by postural or intentional tremor in the absence of any other neurological disease. First choice of treatment is pharmacological. The next choice is surgical with Deep Brain Stimulation (DBS). Recent years research have suggested areas in Subthalamic Nucleus (STN) as a better target for this treatment than the traditionally Ventrointermedial nucleus of thalamus (Vim). The goal for this study is therefore to by a literary search in the PubMed, to answer the question Do DBS targeting the STN provide a better tremor control than DBS targeting the Vim in patients with ET. Because of not standardized diagnostic criteria and parameters for follow ups, only articles already comparing the two types of treatments were included. All the articles is vaguely supporting STN as the best target, but the number of patients is too small to make a final conclusion other than that the research is promising so there should be more research in this area and the researchers should use standardized diagnostic criteria and parameters or follow ups to make it easier to compare smaller studies.

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Problemstilling.....	1
1.2	Historisk bakgrunn .....	1
1.3	Essensiell tremor.....	2
1.3.1	Symptomer .....	2
1.3.2	Diagnostisering og differensialdiagnoser .....	3
1.3.3	Patofysiologi.....	3
1.3.4	Farmakologisk behandling .....	4
1.4	Dyp hjernestimulering .....	4
1.4.1	Operasjonsbeskrivelse .....	4
1.4.2	Nevrologiske målområder for DHS ved ET.....	5
2	Metode.....	7
3	Resultat.....	8
3.1	Den eneste studien med signifikante resultat .....	8
3.2	Egne oppfølgingsparametere .....	9
3.3	En liten studie med både PS- og ET-pasienter .....	10
3.4	Oscillasjon som tegn på tremoraktivitet .....	11
3.5	Kan vi gå enda dypere? .....	12
4	Diskusjon.....	14
4.1	Formålet med studiene.....	14
4.2	Studiedesign.....	14
4.3	Inklusjonskriterier.....	14
4.4	Oppfølgingsparametere .....	15
4.5	Andre forhold som kan påvirke resultatet .....	15
4.6	Artikkelutvalget .....	15
4.7	Resultatene.....	15
5	Konklusjon .....	16
	Litteraturliste .....	17



# 1 Innledning

Dyp hjernestimulering (DHS) har lenge vært brukt i behandlingen av essensiell tremor (ET). Elektrodene har tradisjonelt vært lagt med stimuleringspunkt i ventrale intermediære thalamuskjerne (Vim). Nyere forskning kan tyde på at stimulering av områder i subthalamiske nukleus (STN) gir større tremorreduksjon. I denne litteraturstudien vil jeg først presentere bakgrunnen for ET og DBS og ved hjelp av forskningsartikler som sammenlikner stimulering i de Vim og STN, prøve å finne ut hva som er det beste stimuleringspunktet for DHS ved ET.

## 1.1 Problemstilling

Gir behandling med DHS mot områder i STN bedre tremorreduksjon enn DHS mot tradisjonelle områder i Vim hos pasienter med ET?

## 1.2 Historisk bakgrunn

I følge Franzini ble de første nevrokirurgiske operasjonene på basalgangliene mot bevegelsesforstyrrelser gjort via kraniotomi av Russel Meyers allerede på 30-tallet (Franzini 2012). Disse operasjonene hadde stor dødelighet, og ble avløst av Spiegels og Wycis' stereotaktiske strålebehandling i 50-årene. Strålebehandlingen ble først og fremst gitt mot tremor ved Parkinsons sykdom (PS), og det er behandling av denne sykdommen som har drevet forskningsfeltet fremover.

Stereotaktisk strålebehandling er behandling med kraftige røntgenstråler fra flere retninger som rettes mot et kjent målområde i hjernen og skaper en lesjon slik at aktiviteten i dette området hemmes. Ved PS ble strålene rettet mot basalgangliene, og på den måten ble det skapt lesjoner som hemmet den uønskede tremoren (Toft 2008).

Farmakologisk behandling med dopaminagonister tok gradvis over som foretrukken behandlingsform fra sent på 60-tallet, men ettersom flere uønskede langtidseffekter ble avdekket, gikk man etter hvert tilbake til nevrokirurgi (Toft 2008).

I 1987 begynte man å utføre forsøk med implanterte elektroder i målområdene og høyfrekvent stimulering av disse. Den nye teknologien gjorde det lettere å begrense den påførte lesjonen

og å justere behandlingen til hver enkel pasient enn det hadde vært med strålebehandling (Hariz 2010).

## **1.3 Essensiell tremor**

Essensiell tremor er den mest utbredte bevegelsesforstyrrelsen. Til tross for dette, er den blant sykdommene vi vet minst om. Navnet sikter mot symptomene som er preget av skjelving eller tremor og årsaken som skal være essensiell, det vil si at det ikke skal være andre kjente sykdommer som gir tremoren.

### **1.3.1 Symptomer**

Tremoren er oftest lokalisert til overekstremitetene, og er mest uttalt når overekstremitetene holdes i en stilling eller beveges, hhv. postural eller kinetisk tremor (Dietrichs 2008).

Tremoren er mindre uttalt eller ikke til stede i hvile. Tydeligst er tremoren i händleddene hvor det er vanlig å se alternerende fleksjons-ekstensjons-bevegelser med en frekvens på 6 – 12 Hz. Hos om lag en tredel av pasientene finnes også hodetremor med en typisk nei-bevegelse, og hos en mindre andel finnes også tremor i ansiktet, stemmen, trunkus eller underekstremitetene.

Symptomene debuterer gjerne symmetrisk og i voksen alder, men kan også komme asymmetrisk eller hos unge (spesielt ved positiv familieanamnese), og har en gradvis forverring over år. Typisk ses en akutt forverring i stressituasjoner eller og ved inntak av stoffer som normalt kan gi en fysiologisk tremor hos ellers frisk individer, som koffein i kaffe, nikotin i tobakksrøyk og medikamenter som betablokkere, teofylin og kortikosteroider. Ved alkoholinntak og bruk av benzodiazepiner, barbiturater og andre GABAerge stoffer ses typisk en lindring av tremoren, og under søvn er den helt fraværende.

Det finnes flere måter å evaluere symptomene ved ET på. Det vanligste er å skåre tremoren ut ifra standardiserte skalaer. Den skalaen som forekom oftest i bakgrunnsartiklene for denne litteraturstudien var Fahn-Tolosa-Marin Essential Tremor Rating Assessment Scale (ETRS) som tar hensyn til tremoramplituden i hode, ansikt og tunge, stemme og over- og underekstremiteten samt spiraltegning, skrift, peketest og tremor i stillestående posisjon (Jankovic 1993 og Elbe 2008).



### 1.3.2 Diagnostisering og differensialdiagnoser

Sykdommen diagnostiseres i all hovedsak ut fra typiske symptomer (se over) og fravær av andre nevrologiske lidelser (Dietrichs 2008). Aktuelle differensialdiagnoser kan være økt fysiologisk tremor (høyere frekvens), PS (hviletremor med lavere frekvens og med andre typiske symptomer), dyston tremor (mer stakkato og ofte med feilstillinger), nevropatisk tremor (med polyneuropati), medikamentbivirkninger, forgiftninger eller være psykologisk betinget som ved angst eller ren psykogen tremor.

Det finnes flere forskjellige standardiserte diagnostiseringsnøkler, og en av de mest brukte er kriteriene til Movement Disorder Society som tar sikte på å skille forskjellige sykdommer ut fra type tremor, sykehistorie og nevrologiske tester (Deuschl 1998).

### 1.3.3 Patofysiologi

Man har ikke klart å finne én enkelt årsak til ET. Siden sykdommen defineres ut fra et ganske vanlig symptom (tremor), kan det dessuten tenkes at det ligger flere grunnsykdommer bak. Det finnes to hovedteorier om årsaker til sykdommen.

Siden GABAerge stoffer gir symptomlindring, er det mulig at sykdommen skyldes en forstyrrelse i eller av det GABAerge systemet. Studier har vist en lavere forekomst av GABA-a- og b-reseptorer i nevrologisk obduksjonsmateriale fra pasienter med ET sammenliknet både med materiale fra pasienter med PS og friske (Paris-Robidas 2012).

Ved flere andre sykdommer med bevegelsesforstyrrelser som for eksempel PS med Lewylegemer og Alzheimer med PS, ser en degenerasjon som en viktig årsak til tilstanden. Det er vært påvist cerebellær dysfunksjon og mulig metabolsk dysfunksjon ved ET. Disse forandringene kan stemme over ens med degenerasjon, og flere studier har vist et tap av Purkinjeceller i cerebellum i obduksjonsmateriale fra pasienter med ET (Axelrad 2008). For tiden foregår det en het debatt mellom tilhengere av de respektive teoriene. (Louis 2011 og Raiput 2012).

Resultatet av forandringene er i alle fall et oscillerende signal som sendes gjennom basalgangliene, ut til cerebral cortex og videre til somatisk muskulatur. Dersom det er tremor i flere ekstremiteter, kan frekvensen være forskjellig i de forskjellige ekstremitetene. Dette taler for at det kan være flere oscillerende sentre hos en og samme pasient (Dietrichs 2008)

### 1.3.4 Farmakologisk behandling

Norske og internasjonale anbefalinger foreslår betablokkere som førstehåndspreparat ved ET (legemiddelhandboka.no og uptodate.com). Betablokkere reduserer først og fremst tremoramplituden, men har mindre å si for frekvensen. Det foretrukne middelet er Propranolol som gis med en med en gradvis økning på 20 mg/dag/uke til en vedlikeholdsdose på vanligvis rundt 3 x 40 mg/døgn. Eventuelt kan andre betablokkere, antiepileptika som primidon, antipsykotika som klozapin, kalsiumkanalblokkere som nimodipin, benzodiazepiner som diazepam eller intramuskulære botuliniumtoksidinjeksjoner forsøkes.

Stabiliserende vekter kan dessuten brukes som støtte for å redusere tremoren. I tillegg bør pasienter med ET unngå stoffer som generelt kan føre til økt fysiologisk tremor som koffein. Ved behandlingsresistens og utelukkelse av andre diagnoser, kan dyp hjernestimulering være aktuelt.

## 1.4 Dyp hjernestimulering

Som sagt har det siden 50-tallet vært vanlig å behandle bevegelsesforstyrrelser nevrokirurgisk. Tidlig benyttet man seg av stereotaktisk strålebehandling, og fra sent på 80-tallet fikk vi en overgang til behandling med implantering av elektroder med høyfrekvent stimulering, såkalt dyp hjernestimulering (DHS) (Toft, 2008).

Vi kjenner ikke den sikre virkningsmekanismen for DHS, men de vanligste teoriene tar utgangspunkt i at høyfrekvent stimulering virker hemmende på nerveceller og overaktive nervekjerner. Mens forskning på virkningsmekanismer fortsetter, pågår også en klinisk forskning som leter etter bedre målområder, endrede frekvenser og bedre behandling.

Det er viktig å huske at DHS ikke hemmer sykdomsutvikling, men kun skjuler symptomene. Pasienter som mottar DHS vil derfor kunne bli verre under behandling, og kan måtte trenge justering av behandlingen.

### 1.4.1 Operasjonsbeskrivelse

Plasseringen av elektroder i hjernen skjer via hull i kraniet. Hvor dypt elektrodene stikkes og hvordan de skal vinkles, avgjøres i hovedsak utfra MR- eller CT-bilder opp mot stereotaktiske atlas (Lyons 2011). I tillegg kan man ved å sende inn små elektriske potensialer og fange opp

responsen fra nervevevet, se hvor elektroden er plassert ved å analysere disse somatosensorisk utløste potensialene (SUP) med typiske avlesningsmønstre (Klostermann 2003).

Når elektrodene er plassert, opereres kabler inn subcutant fra innstikkstedet i kraniet, ned på halsen og til under os clavicularare på venstre side hvor man opererer inn en pulsgenerator. Via pulsgeneratoren kan stimulifrekvensen senere reguleres og eventuelt oppjusteres.

Metoden er mer skånsom for tilgrensende områder, kan justeres lettere, tillater bilateral behandling og har en lavere risiko for komplikasjoner enn tidligere behandlingsformer (Pahwa 2001). I en studie av 430 pasienter med ET behandlet med DHS kom det frem at kun en liten andel opplevde komplikasjoner. Tre pasienter fikk apoplexia cerebri, én fikk mild synkope, fire opplevde dystoni og en liten andel klaget på det subcutane utstyret. De øvrige komplikasjonene var milde og kunne unngås ved å justere stimulifrekvensen (Flora 2010).

### **1.4.2 Nevrologiske målområder for DHS ved ET**

Det tradisjonelt vanligste målområdet for DHS ved ET er nucleus ventralis intermedius (Vim) som er en del av thalamus. Nyere forskning har foreslått nucleus subthalamicus (STN) og posteriore subthalamiske områder (PSA) bestående av blant annet zona incerta (Zi), det utstrålende båndet (prelemniscal radiation, Raprl) og Forels område H (Fields of Forel H/H2), som alternativt målområde. (Lyons 2011 og Sandvik 2011).

Vim ligger i thalamus medialt for capsula interna og anteriort for nucleus caudatus ventralis, 5 mm posterior og 13 mm lateralt for midtkommissurpunktet ( $X = 12$  mm,  $Y = -5$  mm og  $Z = 0$  mm i kommissurkoordinatsystem). Området for overekstremiteten ligger mer lateralt enn området for underekstremiteten (hhv  $\pm 2$  mm) (Franzini 2011). Vim ble først brukt som målområde for stereotaktisk strålebehandling av tremor ved PS i 1952 og ved MS i 1967. Sent på 90-tallet ble det også målområde for behandling med DHS av tremor ved de samme sykdommene og gradvis har metoden blitt tatt i bruk ved flere og flere diagnoser – deriblant ET. Ved hode-, stemme- eller sentral tremor gir bilateral (Vim-)stimulering den beste effekten (Franzini 2012). Flere studier tyder på at det kan være tendens til toleranseutvikling ved DHS i Vim (Zhang 2010), men dette er omdiskutert (Sydow 2003).

STN ligger under Vim, medialt for capsula interna, anteriort for lemniscus medialis og grenser blant annet til nucleus rubor, 3,75 mm posterior, 13,5 mm lateralt og 2,5 mm inferior

for midtkommissurpunktet ( $X = 13,5$  mm,  $Y = -3,75$  mm og  $Z = -2,5$  mm) (Patel 2008). Målområdet ble innført i behandling med DHS ved PD i 1993, og har i siden midt på 2000-tallet vært forsøkt brukt i behandling av ET.

På lateral- og medialsiden av den posteriore delen av STN, 12 mm lateralt, 7 mm posteriort og 4 mm inferiort for midtkommissurpunktet ( $X = 12$  mm,  $Y = -7$  mm og  $Z = -4$  mm) finner vi Zi (Franzini 2011). I løpet av de siste tiårene har flere studier sett på Zis struktur, fysiologi og funksjon. Zi er svært kompleks og har kontakter til mange forskjellige områder av det øvrige sentralnervesystemet som blant annet står i kontakt med fordøyelsen, opphisselse, oppmerksomhet, somatisk posisjon og bevegelse. De senere årene har Zi blitt utforsket som målområde i behandling med DHS ved PD og ET. Medialt for STN, nær Zi, ligger Raprl med koordinatene ( $X = 10$  mm,  $Y = -5$  mm og  $Z = -3$  mm). Raprl og H2 ligger i den bakre delen av STN (posterior subthalamic area, PSA) og har også vært aktuelle områder i behandlingen av ET (Franzini 2011).

## 2 Metode

Denne litteraturstudien tar utgangspunkt i flere artikler. Disse er funnet ved å bryte opp problemstillingen som er presentert i Innledningen i et PICO-spørsmål. Pasienten (P) er en person med essensiell tremor, intervensjonen (I) er dyp hjernestimulering i Vim, kontrollen (C) er dyp stimulering i STN og utfallet (O) er en eventuell bedring. Ut fra dette trakk jeg nøkkelordene «essensiell tremor», «dyp hjernestimulering», «ventrointermedius nucleus» og «subthalamisk nukleus». Ved hjelp av U.S. National Library of Medicines hjemmesider ([nlm.nih.gov](http://nlm.nih.gov)), ga dette MeSH-ordene «Deep brain stimulation», «Essential tremor», «Thalamus» og «Subthalamus». MeSH er standardiserte søkeord som brukes som emneord for medisinske artikler på engelsk. Med disse søkeordene gjorde jeg så systematiske søk i PubMed. Søket ga 27 treff. Etter gjennomlesning av sammendragene, fant jeg at fem av disse hadde problemstillinger som kunne tenkes å være relevante for min oppgave. Jeg utelot blant annet artikler om PS og artikler som kun så effekten av DHS i ett av punktene Vim eller STN uten å sammenlikne disse. Sistnevnte avgjørelse ble trukket etter at det ble klart at de forskjellige artiklene i stor grad hadde individuelle diagnosekriterier og oppfølgingsparametere, noe som gjorde en sammenlikning vanskelig. Dette er også tilfellet for studiene som er valgt ut, men siden disse sammenlikner DHS i de to punktene, har hver studie sin konklusjon (se for øvrig diskusjonen). Artiklene som er brukt til bakgrunnen, er funnet ved usystematiske søk i den samme databasen med spesifikke søkeord, ved å følge referanselister i annen litteratur eller ved å følge funn i PubMeds «Related citations».

## 3 Resultat

Det strukturerte søket beskrevet i metodekapittelet gir 27 treff i PubMed per 7. juni 2012. Fire av disse artiklene setter behandling med DHS i de to målområdene STN og Vim opp mot hverandre, mens resten kun ser på behandling i ett av områdene, i underområder eller for andre tremordiagnoser som PS. Siden det i de forskjellige studiene er brukt forskjellige diagnosekriterier og forskjellige oppfølgingsparametere, har jeg kun valgt å se på de studiene som sammenlikner de to forskjellige målområdene. Dette er også grunnen til at jeg først vil gå igjennom resultatene fra hver studie for seg.

### 3.1 Den eneste studien med signifikante resultat

Sandvik ser i denne artikkelen på forskjell i tremorreduksjon hos pasienter med ET behandlet med DHS i Vim og i område rundt og i STN (Sandvik 2011). Pasientene i kohortstudien blir vurdert i henhold til standardiserte kriterier. Pasientene som fikk operert inn elektroder før 2004, får stimulering i Vim, mens pasientene som har fått elektroder etter 2004, får stimulering i STN.

Kohorten fulgte 36 pasienter med ET hvor 17 fikk operert inn elektroder for DHS i Vim og 19 fikk operert inn elektroder for DHS i STN. Åtte av pasientene fikk bilateral behandling. Alle pasientene ble vurdert med tanke på ETRS samt håndtremor og funksjon. Vim-pasientene ble vurdert 28 – 104 måneder etter operasjonen, mens STN-pasientene ble vurdert 12 måneder etter operasjonen. Selve vurderingen var blindet og kontrollene ble utført med monopolar stimulering med pulsvarighet på 60  $\mu$ S, frekvens på 145 Hz og trinnvis spenningsøkning på 0,3 V opp til optimal tremorreduksjon.

Vurdert både med ETRS og i forhold til håndtremor og funksjon ga begge behandlingsformene gode resultater (se figur 3.1 under). Sammenlikner man tallene, ser man at det er en betydelig større bedring i pasientgruppen som ble behandlet med DHS i STN. 16 av 19 pasienter behandlet med DHS i STN hadde mer enn 90 % bedring av håndtremor og funksjon, mot kun 3 pasienter behandlet med DHS i Vim.

Forfatterne mener at siden de postoperative vurderingene er utført på forskjellig tid, er det vanskelig å sammenlikne resultatene, men funnene peker i alle fall i retning av at DHS i STN er mer effektivt enn i Vim. Hvilke områder i og rundt STN som er de mest optimale, er også

vanskelig å si noe sikkert om fordi det er vanskelig å være helt sikker på den endelige plasseringen av elektrodene, det er dessuten vanlig med individuelle anatomiske forskjeller fra pasient til pasient og datagrunnlaget blir for lite for statistiske vurderinger dersom man skal dele det opp.

Bedring målt med	Vim	STN
ETRS	48,4	58,2
Håndtremor/funksjon	56,8	88,3

Figur 3.1: Bedring i prosent hos pasienter behandlet med DHS i Vim og STN. Verdiene er signifikante ( $p < 0,001$ ) (Sandvik 2011).

## 3.2 Egne oppfølgingsparametere

Det er totalt 22 pasienter med i denne kohortstudien (Lind 2008). Tre fikk operert inn elektroder for DHS i STN ni år før studien (gruppe 1), ti fikk operert inn elektroder for DHS i Vim i en periode fra ett til ti år før studien (gruppe 2) og ni fikk operert inn elektroder for DHS i STN de siste tre årene før studien (gruppe 3). Kohorten forsøker å se på forskjeller i behandlingen med DHS i Vim og STN.

Seks pasienter fikk operert inn elektroder for DHS i 1997. Elektrodene ble ført inn både til Vim og STN, og lagt i det området hvor de ga størst tremorreduksjon. Tre av disse endte opp med elektrodene i STN, og utgjør gruppe 1. De tre resterende endte opp med elektroder i Vim, og sammen med sju pasienter med elektroder i Vim tilfeldig valgt ut fra journalregistrene fra perioden 1997 til 98, utgjør disse gruppe 2. To pasienter herifra ble ekskludert før kontroll. I 2004 endret forskerne bak denne studien operasjonsprosedyrer. Forut for studien hadde femten pasienter rukket å få operert inn elektroder for DHS etter de nye prosedyrene. Ni av disse har elektrodene plassert i STN og utgjør gruppe 3. Én av disse pasientene får bilateral behandling, men blir kontrollert for en side av gangen, og blir derfor i praksis behandlet som to pasienter. Alle pasientene er fulgt opp med et fempunkts skjema for vurdering av langvarig behandling med DHS i Vim ved kontroll.

Etter vurderingen fikk pasientene 0 til 4 poeng, hvor 0 poeng sto for ingen tremorreduksjon og 4 poeng sto for fullstendig tremorkontroll (se figur 3.3 under). I gruppe 1 oppnådde alle pasientene fullstendig tremorkontroll (4 poeng) selv etter ni år, mens pasientene i gruppe 2 og gruppe 3 fortsatt hadde noe resttremor med optimal behandling (henholdsvis 2,5 og 3,2 poeng i gjennomsnitt). I gruppe 3 er det verdt å merke seg at det kun er pasienter over 70 år som rapporterer komplikasjoner. Det konkluderes med at selv om pasientutvalget er lite, kan det se

ut som om behandling med DHS i STN gir god og langvarig tremorreduskjon, men at Vim bør foretrekkes hos eldre pasienter på grunn av faren for komplikasjoner ved STN-stimulering.

Forfatterne påpeker at fordelingen av de seks pasientene operert i 1997 i gruppe 1 og gruppe 2 er ikke blindet, og dersom responsen på behandling i STN var god, ble ikke behandling i Vim forsøkt. De tre pasientene fra denne operasjonsserien som endte opp med elektroder i Vim, kan derfor være mindre mottakelige for DHS.

Gruppe	Målområde	Alder v op	Siste vurdering	Reop/kommentar	Oppfølging i år
1	STN	69	4	Batteriskift/død	8
1	STN	57	4	Batteriskift	9
1	STN	60	4	Ingen	9
2	Vim (STN-testet)	61	1	Ingen/død	2
2	Vim (STN-testet)	61	2	Eksplantert/infeksjon	8
2	Vim (STN-testet)	81	3	Ingen/død	1
2	Vim	62	3	Ingen/død	4
2	Vim	61	3	Batteriskift	10
2	Vim	65	Ingen	Eksplantert/infeksjon	1
2	Vim	67	Ingen	Eksplantert/nevrose	1
2	Vim	75	2	Batteriskift	6
2	Vim	79	3	Batteriskift	7
2	Vim	53	3	Batteriskift	7
3	STN (venstre)	69	3	Vim (høyre) tre år tidl.	3
3	STN (venstre)*	45	4	STN (høyre) året etter	3
3	STN (høyre)*	46	3	STN (venstre) året før	2
3	STN (venstre)	82	2	Endret til Vim/dystoni	1
3	STN (venstre)	77	4	Taleforstyrrelser	2
3	STN (venstre)	73	4	Balanseforstyrrelser	2
3	STN (venstre)	56	3	Ingen	2
3	STN (venstre)	76	3	Taleforstyrrelser	2
3	STN (venstre)	75	3	Tale- og balanseforstyrrelser	2
3	STN (venstre)	66	3	Ingen	1

Figur 3.2: Alder ved operasjon, siste vurdering, reoperasjoner og andre relevante kommentarer og hvor lenge oppfølgingen har foregått (avdøde pasienter er blitt fulgt helt frem til sitt dødsår). Tremorreduksjonen ble vurdert til 4 (fullstendig bortfall), 3 (bortfall men noe tremor i stressituasjoner), 2 (bedring men lett resttremor), 1 (nedsatt tremor, men ingen bedring mtp funksjonsnivå) eller 0 (ingen bedring).

\*Samme pasient. Pasienten får bilateral behandling, men er pga unilateral kontroll evaluert som to pasienter. (Lind 2008)

### 3.3 En liten studie med både PS- og ET-pasienter

Studien tar utgangspunkt i elleve pasienter med invalidiserende tremor hvorav åtte er diagnostisert med ET, to med MS og én med spinocerebellar ataksi etter kriteriene til Movement Disorder Society (Hamel 2007). Alle åtte pasientene med ET har fått operert inn elektroder for behandling med DHS bilateralt. Elektrodene har fem stimuleringspunkt som kan slås av og på individuelt, og altså rettes mot fem målområder (på linje langs elektroden).



Den endelige plasseringen ble bekreftet med MR. Elektrodene ble siktet inn mot Vim. Stimuleringspunktene som havnet lengst distalt, endte i område tilsvarende STN, mens de mer proksimale punktene endte i områder i thalamus.

Pasientene ble evaluert innen for en periode på tre til tolv måneder etter operasjonen, og tremorreduksjonen for hvert stimuleringspunkt på begge elektrodene ble evaluert med Fahn-Tolosa-Marin ETRS (ti evalueringer per pasient). Målområdet som blir antatt å ha størst tremorreduserende potensiale hadde koordinatene  $X = 12,7 \pm 1,4$  mm,  $Y = -7 \pm 1,6$  mm og  $Z = -1,5 \pm 2$  mm. Dette tilsvarer et område i STN.

Alle pasientene hadde god effekt av behandling med DHS, og i de fleste tilfellene ga stimulering fra de mest distale punktene størst tremorreduksjon. Den vanligste årsaken til at mer proksimale punkter ble foretrukket i noen tilfeller var komplikasjoner som parestesier og dysartrier og ataksier.

### **3.4 Oscillasjon som tegn på tremoraktivitet**

Denne artikkelen har en litt annen innfallsvinkel enn de øvrige, og istedenfor å ta utgangspunkt i klinisk tremorreduksjon, har de forsøkt å finne frem til områder med høy forekomst av oscillasjoner med betafrekvens (b-LFP) i Vim og STN og rettet behandling med DHS mot disse (Holdefer 2010). Forfatterne har fra før støtte for sin teori fra forsøk som viser en reduksjon av b-LFP som følge av dopaminerg farmakologisk behandling hos pasienter med PS svarende til tremorreduksjonen (Weinberger 2006).

Pasientgrunnlaget for studien var fire pasienter med PS og fire med ET. To av pasientene med PS fikk satt inn elektroder for DHS i Vim på den ene siden og i STN på den andre. De to andre pasientene med PS fikk bilateral behandling med DHS med elektroder i STN. Alle fire pasientene med ET fikk satt inn elektroder mot Vim. Totalt ble det operert inn 16 elektroder. Selv om elektrodene som ble satt inn, var rettet mot enten Vim eller STN, kunne alle elektrodene brukes til DHS i begge disse områdene. Avlesing for b-LFP ble gjort under operasjonen og fire til seks uker senere.

b-LFP var større i STN enn i tilgrensende områder. Innad i Vim var forskjellene i b-LFP for små til å gi sikker informasjon. Generelt sett var b-LFP større i STN enn i Vim, og behandling med DHS rettet mot områdene med størst b-LFP ga best tremorreduskjon. Pasientgrunnlaget

er lite, og kun 11 elektroder er med i den endelige statistikken, men artikkelforfatterne konkluderer allikevel med at det er sammenheng mellom økt b-LFP og tremorreduskjon når behandlingen rettes mot disse områdene (se figur 3.4 under). Økt bruk av b-LFP-avlesing under operasjon for DHS kan også gjøre plasseringen av elektroder lettere og mer presis i fremtiden.

		Målområde med best tremorreduskjon (klinisk)			
		Område 0	Område 1	Område 2	Område 3
Målområde med størst b-LFP	Område 0	2	1		
	Område 1	1	2		
	Område 2		1	2	2
	Område 3				

Figur 3.4: Område 0, 1, 2 og 3 tilsvarer hhv. ve Vim, ve STN, hø Vim og hø STN. For seks av elleve evalueringer under operasjon var tremorreduksjonen størst med elektroden plassert i området med størst b-LFP (Holdefer 2010).

## 3.5 Kan vi gå enda dypere?

Artikkelen er basert på en pilotstudie som ønsker å sammenlikne effekten av DHS i STN og den caudale delen av Zi (cZi) (Blomstedt 2011), og utført på fire pasienter fra samme gruppe som i arbeidet til Sandvik (Sandvik 2011). Pasientene som inngår i kohortstudien er diagnostisert ut fra Movement Disorder Societys kriterier og blir vurdert i henhold til Fahn-Tolosa-Marin ETRS. Alle pasientene er vurdert med begge de to aktuelle typene av DHS.

Fire pasienter fikk operert inn elektroder både i STN og cZi, og alle pasientene ble vurdert med tanke på håndtremor, funksjon, funksjon i dagliglivet (ADL) og ETRS. Det var kontroller før operasjonen og én, fire, sju og tolv måneder etter operasjonen og deretter årlig. Vurderingen ble utført under DHS med standard frekvens på 145 Hz og pulsvarighet på 60  $\mu$ S med justering og trinnvis økning av spenning på omtrent 0,3 V til størst tremorreduskjon var oppnådd (ETRS-verdier og spenning/amplitude/frekvens er gjengitt i tabellene i Figur 3.5.1 og 3.5.2). Én måned etter operasjonen ble det for hver pasient vurdert hvilken elektrode (i STN eller cZi) som ga størst tremorreduksjon. Denne elektroden ble så foretrukket de neste tre månedene, og den andre elektroden ble slått av. De neste tre månedene ble så denne slått på igjen, og elektroden som hadde gitt størst tremorreduksjon ble slått av. Etter sju måneder ble det gjort en ny evaluering, og den elektroden som nå ga størst tremorreduksjon, ble valgt for kronisk DHS og vurdert etter ett år.

Stimulering i begge målområdene ga god og omtrent tilsvarende tremorreduskjon hos alle pasientene. Størst tremorreduksjon kunne oppnås med lavest spenning og energiforbruk ved stimulering i cZi, og dette målområdet ble derfor foretrukket for kronisk DHS hos tre av de fire pasientene.

Pasientpopulasjonen i forsøket er for liten til å gi en signifikant statistikk. Forfatterne trekker også frem at stimulering i et målområde kan gi påvirkning av et naboområde, og at dette kan gi utslag på resultatet når en sammenlikner to nærliggende målområder hos en og samme pasient.

Konklusjonen er derfor heller ikke særlig absolutt, men DHS mot begge områder gir god tremorreduksjon, begge operasjonene må kunne anses som relativt trygge og videre forskning på feltet er ønskelig.

Pasient	ETRS 0	ETRS 4 mnd	ETRS 7 mnd	ETRS 12 mnd	ETRS sist
M, 56	30	13/0 (Zi)		32/0 (Zi)	51/17 (Zi, ETRS 72mnd)
M, 57	48	36/23 (Zi)	34/27 (STN)	39/19 (Zi)	32/22 (Zi, ETRS 60mnd)
F, 66	30	7/5 (Zi)	9/6 (STN)	9/6 (Zi)	16/7 (Zi, ETRS 48mnd)
M, 58	40			24/11 (STN)	

Figur 3.5.1: ETRS-vurderinger ved kontroll fire, sju og tolv måneder etter operasjonen, samt siste ETRS-vurdering (Blomstedt 2011).

Pasient	STN 3 mnd	Zi 3 mnd	12 mnd	sist
M, 56	2,4/60/145	1,5/60/145	2,0/60/145 (Zi)	1,0/60/130 (Zi, 72mnd)
M, 57	2,5/60/185	1,7/60/185	2,0/60/185 (Zi)	1,6/60/160 (Zi, 60mnd)
F, 66	1,3/60/185	0,9/60/185	0,9/60/185 (Zi)	1,5/60/145 (Zi, 48mnd)
M, 58			2,5/60/180 (STN)	

Figur 3.5.2: Spenning/amplitude/frekvens som gir størst tremorreduksjon ved kontroll etter tre måneder med DHS i STN og Zi, ett år etter operasjon (med kronisk DHS av foretrukken elektrode) og siste kontroll (Blomstedt 2011).

## 4 Diskusjon

I den formelle vurderingen av studiene har jeg tatt utgangspunkt i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenestens sjekklister (kunnskapssenteret.no).

### 4.1 Formålet med studiene

For alle de utvalgte studiene gjelder det at formålet var godt formulert. Som regel kom det til uttrykk i artiklenes titler, og falt i stor grad over ens med min problemstilling. I tillegg har jeg tatt med en studie som tilnærmer seg problemstillingen fra en annen vinkel og en studie som ser på andre mulige målområder.

### 4.2 Studiedesign

Alle de fem studiene er ublindete kohorter. Det vil si at det er kjent for pasientene hvilken behandling de får og fordelingen i en gruppe som mottar behandling mot Vim og en gruppe som mottar behandling mot STN er ikke tilfeldig. Det beste designet for å se på behandlingseffekt er en blindet randomisert kontrollert studie. Eventuelt burde også legen som scorer pasientene i oppfølgingen, være blindet (en dobbeltblindet randomisert kontrollert studie), da denne kan ha forventninger til de forskjellige stimuleringspunktene.

### 4.3 Inklusjonskriterier

I utgangspunktet skal alle pasientene i alle studiene ha ET. Hvilke diagnosekriterier som er benyttet, er derimot ikke oppgitt, og det er mulig at forskjellige leger kan ha brukt forskjellige definisjoner, med unntak av Blomstedds studie fra 2011 og Hamels studie fra 2007 som begge bruker Movement Disorder Societys kriterier. Ikke i noen studier er det oppgitt hvor lenge pasientene har vært syke, hvor syke pasientene er og hvilke behandlingsformer som er forsøkt før DHS. Som beskrevet i innledningen, er det vanlig å kun bruke DHS mot langtkommet ET som ikke responderer tilfredsstillende på medisiner. Om medisinerresistent sykdom også kan være vanskeligere å behandle med DHS, kommer derfor heller ikke frem. De fleste studiene har beskrevet hvorfor enkelte pasienter eller elektroder har falt ut av oppfølgingen, men dette mangler i studien til Blomsted fra 2011.

## 4.4 Oppfølgingsparametere

I studien til Lind fra 2008 brukes egendefinerte oppfølgingsparametere som setter en samlet karakter utfra målt og opplevet tremorreduksjon. I studien til Blomsted måles ikke tremorreduksjon direkte. Derimot måles ren reduksjon i b-LFP og tremorreduksjonen ses som en funksjon av denne. De øvrige studiene bruker den standardiserte Fahn-Tolosa-Marin ETRS. I de fleste studiene er oppfølgingen gjort til forskjellige tider for forskjellige pasienter, og selv om enkeltstudier slik som studien til Blomsted fra 2011 har gode prosedyrer på dette, er det store ulikheter mellom de ulike studiene.

## 4.5 Andre forhold som kan påvirke resultatet

I tillegg til de allerede nevnte forholdene, har Blomstedt i en annen artikkel fra 2011 også sett på om alder, kjønn og sykdommens alvorlighetsgrad ved oppstart av behandlingen påvirker resultatet (Blomstedt 2011b). Verken alder eller kjønn påvirker tremorreduksjonen. Heller ikke sykdommens alvorlighets grad og tremoren før behandling påvirker resultatet målt i prosent, men en person med mye tremor før behandling, vil ha mer tremor etter behandlingen enn en person med lite tremor i utgangspunktet.

## 4.6 Artikkelutvalget

Utvalget av artikler er lite. Dette skyldes blant annet at jeg ikke har tatt med artikler som kun ser på stimulering i ett av sentrene enten Vim eller STN, for så å gjøre sammenlikninger mellom disse. Grunnen til dette er at omtrent ingen av studiene som finnes innenfor dette område bruker standardiserte diagnosekriterier og oppfølgingsparametere, noe som gjør det vanskelig å slå sammen og sammenlikne resultater.

## 4.7 Resultatene

Til tross for at så godt som alle artiklene har svakheter, og til tross for at det er vanskelig å slå i sammen resultatene. Støtter studiene hverandre og gir inntrykk av at behandling med DHS mot STN kan gi en større tremorreduksjon enn behandling med DHS mot Vim.

## 5 Konklusjon

Alle artiklene som er inkludert i denne litteraturstudien peker i samme retning og gir et inntrykk av at behandling med DHS mot STN gir større tremorreduksjon enn behandling med DHS mot Vim ved ET. Artiklene tar derimot utgangspunkt i forskning på små pasientgrupper, og det ville klart vært en styrke dersom de forskjellige studienes resultater kunne slås sammen. På grunn av ulike diagnosekriterier, oppfølgingsparametere og tidspunkt for oppfølgingen kan ikke resultatene inne forskning på dette feltet slå sammen på en enkel måte. Men forskningen er lovende og det er derfor min oppfatning at det bør gjøres med forskning for å finne et sikrere svar, og at denne forskningen bør gjøres i forholdt til standardiserte mål slik at resultater fra små studier lettere skal kunne slås sammen.

# Litteraturliste

Axelrad, J.E. m.fl., "Reduced Purkinje cell number in essential tremor", *Archives of neurology*, 2008;65(1);101-7, PubMed-lenke:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195146> (lest 7.6.12)

Blomstedt, P. m.fl., "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus the zona incerta in the treatment of essential tremor", *Acta neurochirurgica*, 2011;153(12);2329-35, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904970> (lest: 7.6.12)

Blomstedt, P. m.fl., "Influence of age, gender and severity of tremor on outcome after thalamic and subthalamic DBS for essential tremor", *Parkinsonism & Related Disorders*, 2011;17(8);617-20, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676643> (lest: 7.6.12)

Deuschl, G. m.fl., "Consensus statement of the Movement Disorder Society of Tremor", *Movement Disorders*, 1998;13(innlegg 3);2-23, ULR: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827589> (lest 7.6.12)

Dietrichs, E. og Kvikstad, V., "Essensiell tremor", *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 2008;128(19);2210-3, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18846147> (lest 7.6.12)

Elbe, R.J. m.fl., "The Essential Tremor Rating Assessment Scale", *Movement Disorders*, 2008;23(innlegg 1);S357, direktelenke (poster): [http://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster\\_other\\_TETRAS.pdf](http://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster_other_TETRAS.pdf) (lest: 7.6.12)

Flora, E.D. m.fl., "Deep Brain Stimulation for Essential Tremor", *Movement Disorders*, 2010;25(11);1550-9, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623768> (lest 7.6.12)

Franzini, A. m.fl., "Targeting the brain", *Neurological Science*, 2012; godkjent for publisering, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271259> (lest: 7.6.12)

Hamel, W. m.f., "Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor", *Acta*

*Neurochirurgica*, 2007;149(8);749-58, PubMed-lenke:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660940> (lest: 7.6.12)

Hariz, M.I. m.fl., “Deep brain stimulation between 1947 and 1987”, *Neurosurgical Focus*, 1020;29(2);E1, PubMed-lenke : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20672911> (lest 7.6.12)

Holdefer, R.N. m.fl., “Intraoperative Local Field Recording for Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease and Essential Tremor”, *Movement Disorders*, 2010;25(13);2067-75, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721922> (lest: 7.6.12)

Jankovic, J. og Tolosa, E., 1993, *Parkinson’s disease and movement disorders*, side 271 - 280, 4. utg., Tyskland, Urban und Schwarzenberg

Klostermann, F. m.fl., “Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based in median nerve sensory evoked potential criteria”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2003;74(8);1031-5, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876229> (lest 7.6.12)

kunnskapssenteret.no, Norsk kunnskapssenter for helsetjenesten, *Sjekkliste for vurdering av en kohortstudie*, ULR: [http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/\\_attachment/2043?\\_ts=119e72f0c15&download=true](http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/_attachment/2043?_ts=119e72f0c15&download=true) (lest: 7.6.12)

legemiddelhandboka.no, Norsk legemiddelhåndbok, 2010, *Essensiell tremor*, ULR: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9715> (lest: 7.6.12)

Lind, G. m.fl., “Subthalamic Stimulation for Essential Tremor”, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2008;86(4);253-8, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18552522> (lest: 7.6.12)

Louis, E.D. m.fl., “Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor”, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2011;17(6);406-9, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600832> (lest: 7.6.12)

Lyons, M.K., “Deep brain stimulation”, *Mayo Clinic Proceedings*, 2011;86(7)662-72, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646303> (lest: 7.6.12)



nlm.nih.gov, Medical Subject Headings, U.S. National Library of Medicine, National Institute of Health, ULR: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> (lest: 7.6.12)

Patel, N.K. m.fl., “Comparison of Atlas- and Magnetic-Resonance-Imaging-Based Stereotactic Targeting of the Subthalamic Nucleus in the Surgical Treatment of Parkinson’s Disease”, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2008;86(3);153-61, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334857> (lest: 7.6.12)

Paris-Robidas, S. m.fl., “Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor”, *Brain*, 2012;135(Pt1);105-16, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120148> (lest 7.6.12)

Phawa, R. m.fl., , “Comparison of thalotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor”, *Movement Disorders*, 2001;16(1);140-3, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11215575> (lest: 7.6.12)

Raiput, A.H. m.fl., “Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss”, *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012;18(5);626-8, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306459> (lest: 7.6.12)

Sandvik, U. m.fl., “Thalamic and Subthalamic DBS for Essential Tremor”, *Neurosurgery*, 2011; godkjent for publisering; PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937931> (lest 7.6.12)

Sullivan, K.L. m.fl., “Essential tremor”, *The Neurologist*, 2004;10(5);250-8, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335442> (lest: 7.6.12)

Sydow, O. m.fl., “Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2003;74(10),1387-91, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570831> (lest: 7.6.12)

Toft, M. m.fl., “Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering”, *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 2008;128(17);1972-6, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18787575> (lest 7.6.12)

uptodate.com, UpToDate, 2012, *Pharmacologic treatment of essential tremor*, ULR: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-treatment-of-essential-tremor> (lest: 7.6.12)

Weinberger, M. m.fl., “Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson’s disease”, *Journal of Neurophysiology*, 2006;96(6);3248-56, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005611> (lest: 7.6.12)

Zhang, K. m.fl., 2010, “Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor”, *Journal of Neurosurgery*, 2010;112(6);1271-6, PubMed-lenke: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911883> (lest: 7.6.12)